

博士学位論文

学位論文内容の要旨および審査結果の要旨

氏 名 堀 あい

学位の種類 博士（獣医学）

学位授与の条件 酪農学園大学学位規程第3条第4項に該当

学位論文の題目 イヌの Phase-Contrast Magnetic Resonance Imaging(PC MRI)
による頭蓋内評価の基礎研究と臨床応用

審査委員

主査 教授 中出 哲也（画像診断学）
副査 教授 山下 和人（獣医麻酔学）
副査 教授 上野 博史（運動器・神経病治療学）

学位論文要旨

イヌの Phase-Contrast Magnetic Resonance Imaging (PC-MRI) による 頭蓋内評価の基礎研究と臨床応用

酪農学園大学獣医学群獣医学類
伴侶動物医療分野 画像診断学
堀 あい

PC-MRI 法は人医療において頭蓋内環境の把握を行う有用な方法であるが、獣医療における報告はない。本研究では、PC-MRI 法による脳底動脈と脳脊髄液の画像化と評価方法について検討した。第 1 章では、すでに侵襲的な測定法と相関関係にあり、臨床的に有用性が報告されている超音波検査と MRI 検査を比較し、PC-MRI 法の有用性を評価した。脳底動脈の収縮期流速、拡張期流速、および平均流速を対象とし、二つの方法を比較した。超音波検査と MRI 検査では実測値に一致は見られず、MRI 検査での実測値は超音波検査に比べ過小評価する傾向にあった。MRI 検査はパーシャルボリュームエフェクトを受けるため、収縮期流速のような細い血管を流れるジェットフローを描出できないと考えられた。測定値の一致はなかったが、MRI 検査で測定した値は、超音波検査で測定した値と比較して 95% の一致限界があった。よって、PC-MRI 法は速度を評価するための相対的な指標になり得ると考えられた。第 2 章では、第 1 章で有用性が確認された PC-MRI 法を用いて、頭蓋内の状態を変化させた状態での脳

底動脈と CSF の流速を評価した。頭蓋内の状態を変化させるため、マンニトールの浸透圧利尿効果を利用し、生理食塩水と比較した。2 群間において脳底動脈や CSF 動態に有意な差は認められなかったが、マンニトールが効果を示す投与後 45 ~ 75 分目に CSF 流速の低下が見られた。これは脳のコンプライアンス上昇を反映した可能性があり、PC-MRI 法は頭蓋内環境を客観的に評価する一助となることが期待された。第 3 章では、臨床例を用いて PC-MRI 法を実施し、脳脊髄液動態を評価した。臨床例の中でも神経兆候を示さない犬を健常群とし、脳室サイズ、年齢、および脳萎縮程度と CSF 流速の相関関係を調べ、疾患群と比較した。健常群では、CSF 速度と脳室サイズ、年齢、および脳萎縮の程度との有意な正の相関が認められた。一方、疾患群では、健常群で見られた CSF 流速と脳室サイズの相関性が失われた。特に頭蓋内圧が著しく上昇した症例では、CSF 流速は 1.0cm/秒以下に速度が低下し健常犬とのオーバーラップが見られた。人医療では CSF 流速の上昇は臨床症状と一致するといわれている。しかし犬においては、健常犬においても生理的に CSF 流速が上昇している可能性があり、一様に CSF 流速のみで頭蓋内環境を評価することには注意が必要であると考えられた。CSF 流速だけでなく、脳室サイズとの相関性を評価することが重要であり、相関性に乏しい症例は脳のコンプライアンスが低下している可能性が示唆された。本研究に基づき、犬における無症候性水頭症と水頭症の鑑別、術前後の頭蓋内変化の相対的指標、早期の頭蓋内圧亢進症の検出に PC-MRI 法が利用されると期待される。

論文審査の要旨および結果

1 論文審査の要旨および結果

審査は、1) 体裁を整え、新規性があり、明確に十分な根拠があるか、2) 科学および獣医学の発展に寄与する内容であるかの2点を重点に行われた。

論文の概要について

イヌの PC-MRI による脳底動脈および脳脊髄液の撮像方法および評価法について検討したものである。脳の MRI 検査において構造異常を検出するだけでなく、脳脊髄液や脳底動脈といった頭蓋内構成する因子の動きを観察することで、臨床兆候や病態を把握する新たな方法である。

研究の背景と目的

頭蓋骨に囲まれ、骨のアーティファクトを受けやすい脳領域においては、MRI 検査が頭蓋内環境を視覚化する最も有用な機器である。獣医療における従来の撮像目的は、脳腫瘍、脳炎、水頭症、出血などの構造的な異常を検出するにとどまるものであった。しかし近年では、高磁場 MRI の導入により、人医療と同等に、神経細胞の損傷程度や頭蓋内圧の予測といった機能的な撮影法が行われるようになった。構造的な異常を検出するに加え、質的な異常を検出することが可能になったことで、予後診断や治療方針の決定の一助となることが期待されている。PC-MRI 法は従来から行われており、ヒト医療ではその有用性が多数報告されているが、獣医療における報告は少ない。本研究では、イヌの PC-MRI による脳底動脈および脳脊髄液の撮像方法および評価法の検討を目的とした。

研究の成果

第 1 章では、犬における PC-MRI の妥当性を検討するために、既に臨床応用されている脳底動脈流速測定について、超音波検査と MRI 検査で測定法を比較した。超音波検査と MRI 検査の実測値の一致は見られず、MRI 検査の実数値は有意に超音波検査に比べて有意に低かった。検査間の比較では収縮期流速 (V_s) や平均流速 (V_m) において 95% 信頼区間より逸脱した個体が見られた。また 95% 信頼区間は V_s において、拡張期流速 (V_d) および V_m に比べ広く、ばらつきの多い結果となった。ヒト医療でも指摘されているが、PC-MRI は脳底動脈の様な小さな直径で、流速の早いジェット流を有する小血管対象とする場合には、パーシャルボリュームエフェクトが出現しやすい。これは人よりも脳底動脈の小さい犬においては容易に起こりうることであり、分解能を上げ、撮像時間を延長するなどの対策が必要であると考えられた。しかし、 V_s のような、小血管にジェット流を有するような場所であれば、犬においても PC-MRI は利用可能であると考えられた。

第 2 章では、頭蓋内環境を変化させた状況下にて PC-MRI を行い、脳底動脈と脳脊髄流速がどのように変化するか検討した。頭蓋内環境を変化させる方法として、浸透圧性利尿薬であるマンニトールを用い、生理食塩水を投与したグループと比較した。脳底動脈および CSF 流速に生理食塩水群との有意な差は見られなかった。また、時間ごとの流速変化にお

いても有意な変化は認められなかった。これは、実験に用いた犬はすべて健常犬であり、脳の自動調節能によって頭蓋内環境が一定に維持されたためであると考えられたが、わずかに薬剤投与直後とマンニトール最大効果時間における CSF 流速が低下する傾向が見られた。よって有意差はないものの、わずかな CSF 流速の変化を PC-MRI が検出していた可能性があり、実際に脳の自動調節能が破綻した症例での検討が必要であると思われた。

第 3 章では、第 2 章および第 4 章において、PC-MRI が犬においても測定可能であり、CSF 流速変化を詳細に描出することが期待されたため、実際の臨床症例において PC-MRI を実施した。CSF 流速は、臨床徴候として脳疾患のない健常群と疾患群を比較した。また、第 2 章および第 4 章において、CSF 流速の実測値自体は分解能の不足や脳の自動調節能の働きにより信頼性に乏しい可能性があったため、年齢、体重、疾患の重篤度、脳室の大きさといった項目との相関性を検討した。健常群においては、年齢、脳萎縮程度、脳室の大きさにおいて CSF 流速との相関性が見られた。一方で、疾患群では脳炎、腫瘍、水頭症といった構造的異常を示す症例で脳室の大きさと CSF 流速との相関性が失われた。また、脳圧が重度に上昇した例では CSF 流速が 1.0 cm/sec 未満と低下し、脳室面積比でも 20 未満であった。ヒト医療においては、CSF 流速の上昇が臨床症状と関連性があるとされている。しかし、健常犬においても加齢性変化として CSF 流速が上昇している可能性や、CSF 流速が低い症例の中には、重篤な頭蓋内圧亢進症例が存在している可能性があり、CSF 流速評価に人の評価法をそのまま外挿するのは危険であると考えられた。流速のみでの判定ではなく、脳室の大きさと CSF 流速との相関性に注目する必要がある。健常症例に比べ相関性の乏しい症例に関しては、脳コンプライアンスが低下し、CSF 流速が変化している可能性があり、注意深い分析が必要であると考えられた。

研究の評価

本研究におけるイヌの Phase-Contrast Magnetic Resonance Imaging (PC-MRI) による頭蓋内評価の基礎研究と臨床応用は、従来行われて来た脳腫瘍、脳炎、水頭症、出血などの構造的な異常を検出するにとどまらず、ヒト医療と同等に、神経細胞の損傷程度や頭蓋内圧の予測といった質的異常や機能的な評価が可能となると考えられた。

以上より今後、動物における病因の種類、神経細胞の変化、頭蓋内の状態把握といった“質的变化”の描出に特化した撮像方法が応用され、より詳細な頭蓋内環境の状況把握や予後診断への活用が期待され、獣医画像診断学の発展に寄与する内容であると評価した。

学位論文の一部を公表した論文

Vet. Radiol. Ultrasound. 2020. 61(6): 680-687.

“Evaluation of basilar artery and cerebrospinal fluid dynamics using phase-contrast MRI: Comparison between mannitol and isotonic saline solution.”

Ai Hori, Wakako Seo, Kenjiro Miyoshi, Kohei Makita, Kiwamu Hanazono, Tetsuya Nakade

以上のことから、堀 あい氏は、博士（獣医学）の学位を授与されるに十分な資格を有すると審査員一同は認めた。

2 最終試験の結果

審査委員 3 名が最終試験を行った結果、合格と認める。

2021 年 6 月 16 日

審査委員

副査 教授 中出 哲也

副査 教授 山下 和人

副査 教授 上野 博史